

¿Afectan los anti-TNF a la fertilidad del varón?

ROSAS J, SANTOS-SOLER G, SANTOS-RAMÍREZ C, SENABRE JM
Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa

Correspondencia: Dr. José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor,7 - 03750 Villajoyosa (Alicante)

✉ j.rosas.gs@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El TNF- α en varones tiene acciones importantes en la función testicular. Interviene en la regulación de la espermatogénesis en las células de Sertoli, actuando como un factor paracrino y, en la apoptosis testicular, mediante la regulación de Fas ligando, que es un inductor de la apoptosis^{1,2}.

La espermatogénesis normal incluye apoptosis de células germinales. De hecho, más del 75% de los espermias pierden por apoptosis precoz. Esto ocurre para mantener el ratio óptimo células Sertoli/células germinales. Las células de Sertoli son clave para la maduración de las células germinales y esta maduración depende a su vez del número de células de Sertoli³.

El TNF- α , pertenece a la superfamilia de ligandos que regulan la muerte celular. Realiza este efecto mediado por 2 receptores: TNFR1 y TNFR2. El TNFR1 contiene el dominio citoplásmico de la muerte, que activa la vía de la Caspasa. Sin embargo, como contrarregulación y para mantener el equilibrio biológico, también tiene efectos que promueven la supervivencia celular, mediante la activación de factores NK-kB, AP-1, que inducen genes que suprimen la apoptosis³.

El TNF- α en testículos humanos inhibe la apoptosis de las células germinales y por tanto aumenta la supervivencia celular. La administración de inhibidores del TNF- α , bloquearían el efecto del TNF- α , disminuyendo la supervivencia de las células germinales en la espermatogénesis.

El semen del varón normal contiene múltiples citocinas como expresión de acción inmunológica. En concentraciones elevadas se detecta IgG, IgA, TGF- β 1, IL-7 e IL-8. A concentración media/baja: IL-1 α y β , IL-5, 6, 13, 17 y RANTES. Sin embargo, también se detecta IL-2, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ y CSF. Concentraciones elevadas de algunas de ellas se relacionan con semen de baja calidad: IL-1, IL-2, IL-6 y también TNF- α ⁴.

El TNF- α , lo encontramos normalmente en niveles bajos, pero según dosis y tiempo de exposición afecta al espermatozoide, provocando disminución de la motilidad espermática, afectando a la calidad de la cromatina espermática y aumentando la fragmentación del DNA^{1,2}. Estos hechos podrían explicar la disminución de la fertilidad en varones por infecciones urogenitales o enfermedades inflamatorias, que se acompañan de un aumento de los niveles de TNF- α local y, en las mujeres, la infertilidad en relación a la endometriosis^{1,2}.

Estudios in vitro y en humanos han demostrado que las acciones del TNF- α pueden ser bloqueadas por fármacos anti-TNF- α como el infliximab. En el trabajo de Said, prospectivo y controlado, se incubó semen de 31 donantes sanos con dosis progresivas de TNF- α (100-500 pg/ml y 2.5 mcg/ml) y posteriormente se añadió infliximab (400 mcg/ml). Se demostró que la calidad del esperma disminuía según la dosis y el tiempo de exposición al TNF- α . No obstante, con infliximab, mejoraba la motilidad del espermatozoide y la integridad de la membrana, al tiempo que disminuía la fragmentación del DNA¹.

PREGUNTA

¿Afectan los fármacos anti-TNF la fertilidad del varón?

ESTRATEGIA

Realizamos una búsqueda en Pubmed con los términos “men fertility”, “anti-TNF”, “adalimumab”, “etanercept”, “infliximab”, limitando a artículos en inglés o español publicados en los últimos 10 años.

No se han encontrado ensayos clínicos o metaanálisis que evalúen este tema, por lo que la respuesta a nuestra pregunta se basa fundamentalmente en comunicación de series de casos y opinión de expertos.

RESULTADOS

Población sana

Existe cierta controversia sobre la variabilidad en la calidad del semen, entre regiones y países. Recientemente López Teijón y cols, han publicado los resultados de un estudio de la calidad del semen entre sujetos voluntarios de todas las comunidades autónomas españolas. La incidencia de oligospermia varía, desde un 23% en Cataluña y Comunidad Valenciana, 18% en País Vasco, 14% en Andalucía o el 8% en Galicia. Los autores apuntan a que las zonas rurales presentan mejores datos que las zonas industrializadas, aunque se necesitan estudios más amplios⁵.

Pacientes en tratamiento con anti-TNF

Por las indicaciones clínicas de los fármacos anti-TNF, gran parte de lo publicado proviene de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y pacientes con espondilitis anquilosante (EA).

En la serie de Turek et al⁶, se incluyen 8 pacientes con EII (edad media: 30 años), a los que se administra infliximab (6 pacientes seguían tratamiento y 2 iniciaban tratamiento). Se realizó espermograma antes de la infusión y a las 4 semanas. Si bien no se demostraron diferencias en parámetros seminales (motilidad, formas ovales), se encontró disminución de la movilidad espermática del 39% al 45%.

En el estudio prospectivo de Mahadevan⁷, en 10 casos y controles con EII, realizaron espermiograma preinfusión de infliximab y a la semana de la misma. Tras la administración de infliximab, aumentó el volumen de semen ($p=0.01$), disminuyeron las formas ovas ($p=0.039$) y se detectó una tendencia a la disminución de la movilidad espermática ($p=0.061$).

Sin embargo, La Montagna⁸, comunicó la presencia de azoospermia en 2 de 3 pacientes con EA (edad media: 40 años), con hijos previos y estudio hormonal normal, que estaban recibiendo infliximab entre las semanas 8 a 24.

En un estudio realizado por nuestro grupo⁹, evaluamos el seminograma en 9 pacientes con EA (edad media: 39 años), que recibían fármacos anti-TNF (etanercept: 4 pacientes; infliximab: 3 pacientes y adalimumab: 2 pacientes), una media de 30 meses. Sólo el 30% de los pacientes presentaban el seminograma dentro de la normalidad.

Finalmente, Paschou et al¹⁰, ha comunicado recientemente el nacimiento de 6 hijos sanos de 4 varones con EA con 15 años de evolución media de la enfermedad (edad media: 33 años), en trata-

miento con infliximab durante un tiempo medio de 14 meses. Sin embargo, no se aportan datos de espermiograma.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de alteraciones seminales en varones sanos es variable y parece depender de la región donde se habita.

2. Aunque en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF se aprecian alteraciones seminales, no hay datos suficientes en la actualidad para afirmar que estos fármacos provoquen infertilidad en el varón.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor α in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril* 2005;83:1665-1673.
- 2.- Perdichizzi A, Nicoletti F, La Vignera S, Barone N, D'Agata R, Vicari E, Calogero AE. Effects of tumour necrosis factor- α on human sperm motility and apoptosis. *J Clin Immunol* 2007;27:152-162.
- 3.- Suominen JS, Wang Y, Kaipia A, Toppari J. Tumor necrosis factor- α promotes cell survival during spermatogenesis, and this effect can be blocked by infliximab, a

TNF- α antagonist. *Eur J Endocrinol* 2004;151:629-640.

4.- Politch JA, Tucker L, Bowman FP, Anderson DJ. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. *Hum Reprod* 2007;22:2928-2935

5.- López-Teijón M, Elbaile M, Alvarez JG. Geographical differences in semen quality in a population of young healthy volunteers from different regions of Spain. *Andrologia* 2008;40:318-328.

6.- Turek PJ. The effect of infliximab infusion on semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Fertility Sterility* 2004;82 Suppl 2:S22.

7.- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-399.

8.- La Montagna G, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor α agents. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1667.

9.- Rosas J, Llinares-Telllo F, Santos-Soler G, Torregrosa ME, Clarí R, Meier C, et al. ¿Afectan los fármacos anti-TNF a la fertilidad en varones?: estudio preliminar. *Rev Sociedad Val Reuma* 2009;3:76.

10.- Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and Reproduction in Male Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with Infliximab. *J Rheumatol* 2009;36:351-354.